

## Circadian rhythms in depression

著者	辻本 哲士
発行年	1991-03-23
その他の言語のタイトル	うつ病における概日リズム ウツビョウ ニ オケル ガイジツ リズム
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/1834">http://hdl.handle.net/10422/1834</a>

氏名・（本籍） 辻 本 哲 士（滋賀県）  
学 位 の 種 類 医学博士  
学 位 記 番 号 医博第 87 号  
学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当  
学位授与年月日 平成 3 年 3 月 23 日  
学位論文題目 Circadian rhythms in depression  
（うつ病における概日リズム）  
Part I : Monitoring of the circadian body temperature rhythm  
（第 I 部、体温概日リズムの測定法について）  
Part II : Circadian rhythms in inpatients with various mental  
disorders  
（第 II 部、種々の精神疾患患者における概日リズム）

審 査 委 員 主査 教授 横 田 敏 勝  
副査 教授 高 橋 三 郎  
副査 教授 北 里 宏

## 論 文 内 容 要 旨

### 〔目 的〕

時間生物学の進歩に伴い、うつ病患者にみられる概日リズム異常が注目されている。生体リズムの指標に体温を用いることは多いが、心理的・身体的負担の大きい直腸温を使うため、多数例の観察報告はなく、また、測定精度やデータ処理の検討も不十分であった。本研究では、まず健常者を使い、臨床場面で応用可能な体温概日リズムの測定法を確立し、そして本測定を種々の精神疾患患者に実施し、うつ病の体温概日リズムを他の疾患と比較分析した。さらに、内分泌マーカーとして唾液中コルチゾールリズム測定とデキサメサゾン抑制試験（DST）を同時期に実施し、体温リズムとの関係についても調べた。

### 〔方 法〕

1) 10 名の健康成人の深部体温、口腔温、腋窩温を直腸温と同時に測定し、各測定法の精度を比較した。深部体温とは、人体の深部温と表面温を等温にして測定した体温で、体表面下数 cm の温度を反映する。測定にはテルモ社製コアテンプを用いた。直腸温はヴァイン社製メモリー

マックに記録し、口腔温、腋窩温はテルモ社製電子体温計で測定した。測定期間は3日で測定間隔は深部体温、口腔温、腋窩温で1時間、直腸温で10分とし、適切な測定期間と間隔を決定した。

2) 上記で得られた結果から最適とされた測定方法を用いて、昭和61年から63年の間に滋賀医科大学精神科神経科病棟に入院した患者で、DSM-III診断基準による大うつ病29名、双極性感情障害うつ病エピソード9名、躁病エピソード9名、精神分裂病12名、その他5名、計65名の患者群、および健康成人13名からなる対照群に深部体温概日リズムの測定を実施した。測定値から最小自乗法にて、頂点位相、平均体温、振幅、サインカーブに対する一致度を、最大エントロピー法(MEM)にて24時間周期成分の有無を計算した。協力の得られた患者では、唾液中コーチゾールリズム測定とDSTを実施した。コーチゾール測定はダイナボット社製血清用ラジオイムノアッセイキットを利用した。うつ病患者は体温測定を病勢期と寛解期を含め複数回測定し、経過ごとにハミルトンうつ病評価尺度を用いた症状評価を行った。統計処理には、分散分析、Pearson相関係数、カイ2乗検定を用いた。

#### 〔結果〕

- 1) 被検者の直腸温と他の測定法による体温を比較すると、深部体温との相関が0.66-0.89で最も高かった。測定精度と被検者負担を勘案すると、臨床的には深部体温を用いた2時間間隔2日間の体温測定が適当であった。
- 2) 種々の精神疾患患者の概日リズムについて、うつ病患者では、病勢期、深部体温の頂点位相の異常が45%の症例で認められたが、変位方向に一定した傾向はなかった。体温振幅は有意に減少し、平均体温と重症度との間に正の相関関係も見られた。リズム性については、体温変動がサインカーブと一致しにくく、明確な24時間の周期成分を持つ症例も44%にすぎなかった。寛解期、頂点位相は83%の症例で正常域に集積し、24時間の周期成分をもつ症例も82%をしめた。唾液中コーチゾールリズム、DSTの結果と体温リズムの間に有意な関係は見られなかった。

#### 〔考察〕

今日までの概日リズム研究には、リズム測定の精度および信頼性の検討不足、被検者の心理的・身体的負担の問題など、方法論にいくつかの課題が残されていた。我々は概日リズム測定に深部体温を用いたが、口腔温、腋窩温より精度が高く、直腸温測定のような負担も少ない等の理由で、すぐれた方法であった。測定精度と被検者負担を勘案し、臨床場面に即した測定方法を確立した。

うつ病患者の深部体温リズムについて、位相前進仮説の観点から位相異常が注目される。病勢期、約半数の症例で頂点位相の異常がみられたが、変位方向に一定した傾向はなかった。正常域を中心に広い範囲にばらつき、位相前進仮説を肯定する結果とはならなかった。リズム性に関し

では、体温変動がサインカーブと一致しにくく、24時間の周期も失われやすい傾向にあった。以上の結果より、うつ病の概日リズムで最も注目されるのは、リズム性そのものの障害で、リズムの不安定さがその特徴であった。唾液中コルチゾールリズム、DSTについても観察したが、体温リズムと相関する所見は認められなかった。

#### 〔結 論〕

深部体温を用いて臨床的に応用可能な体温概日リズムの測定法を確立し、うつ病の概日リズムを調べた。うつ病患者の体温頂点位相は約半数の症例で異常を示したが、変位方向は一定せず、正常域を中心に広い範囲にばらついていた。体温変動はサインカーブと一致しにくく、24時間の周期性も失いやすい傾向があった。以上の結果から、うつ病の概日リズム異常はリズム性そのものの障害であり、リズムの不安定性がその特徴であると思われる。

#### 学位論文審査の結果の要旨

本論文は、深部体温の測定法を開発して、それをうつ病患者に応用し、体温概日リズムの異常およびこの異常と内分泌機能の相互関係を調べた研究の報告である。健康成人の右下腹部の皮下組織温を1時間間隔で72時間測定し、口腔温、腋窩温および直腸温と比較した。その結果、この方法で測定された体温が直腸温と高い相関を示し、直腸温測定の代用となることが判明した。この体温を深部体温と呼ぶことにして、種々の精神病患者の深部体温概日リズムを調べた。うつ病患者では病勢期の深部体温日内変動の頂点位相の異常が45%で認められたが、偏移の方向に規則性がなかった。またうつ病患者では深部体温日内変動の振幅が健康者よりも減少し、24時間の平均体温と重症度の間に正の相関関係が認められた。周期性については、24時間周期の正弦波と一致しにくい傾向があつて、24時間の周期が認められた症例は44%にすぎなかった。寛解期に入ると、日内変動の頂点位相が83%の症例で正常範囲に集まり、24時間の周期が82%で認められるようになった。以上の結果からうつ病患者でみられる概日リズムの異常は、一部の人が考えているような位相の前進によるものではなく、周期性そのものの不安定性を反映していることが示唆された。唾液中のコルチゾールを測定して、そのリズムと、デキサメゾン抑制試験を行ったが、体温リズムとの間に有意な相関が認められず、視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能がうつ病患者でみられる体温概日リズムの異常と無関係であることが示唆された。

本研究は、体温概日リズムの臨床的測定に適した新しい体温測定法を開発し、それを用いてうつ病の体温概日リズムに検討を加えたもので、臨床的に有意義であると評価できる。よって医学博士の学位を授与するに値する内容を有すると判定される。